

⑨日本国特許庁(JP)

⑪特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭54-66649

④Int. Cl.² 識別記号 ⑤日本分類 庁内整理番号 ③公開 昭和54年(1979)5月29日
 C 07 C 103/84 // 16 C 624 7330-4H
 A 61 K 31/195 A B F 16 C 64 6667-4C 発明の数 1
 A 61 K 31/24 A B F 30 G 128.121.1 6667-4C 審査請求 未請求
 30 H 33
 30 G 127.11 (全 4 頁)

⑭新規なアントラニル酸誘導体

佐賀県神埼郡千代田町渡瀬1000番地

⑯特 願 昭52-134941

⑰発 明 者 辻正義

⑱出 願 昭52(1977)11月8日

鳥栖市蔵上町26-1

⑲発 明 者 野田寛治

同 天野英敏

筑紫野市大字常松320番地の93

鳥栖市田代外町636

同 中川晃

同 井出博之

鳥栖市藤木町970番地の11

福岡市中央区平尾4丁目10の11

同 本村敏治

⑳出 願 人 久光製薬株式会社

鳥栖市桜町1175の3番地

鳥栖市田代大官町408番地

同 八谷照美

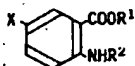
明 細 書

1. 発明の名称

新規なアントラニル酸誘導体

2. 特許請求の範囲

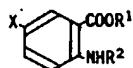
1. 一般式



(式中、Xはハロゲン原子を、R¹は水素原子又は低級アルキル基を、R²はメトキシ基が任意の位置に1~3個置換したベンゾイル基又はシンナモイル基を意味する)で表わされる新規なアントラニル酸誘導体。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式(I)



(I)

(式中、Xはハロゲン原子を、R¹は水素原子又は

低級アルキル基を、R²はメトキシ基が任意の位置に1~3個置換したベンゾイル基又はシンナモイル基を意味する)で表わされる新規なアントラニル酸誘導体に関するものである。

近年、N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸に優れた抗アレルギー作用が存在することが確認された。(J. pharmacol. 58, 483-488, 1976)。この化合物は従来の抗アレルギー剤とは異なり、抗原抗体反応により惹起されるケミカルメディエーター遊離を抑制する抗アレルギー剤である。

本発明者等は更にすぐれた抗アレルギー剤の開発を目的に一連の新規なアントラニル酸誘導体を合成し、その薬理作用を種々検討した所、アントラニル酸の5位にハロゲン原子を、又2位に3,4,5-トリメトキシベンゾイル基等を導入すると薬理活性が増強され且つ副作用も少ないことを見出し本発明を完成した。

以下に本発明のもつ抗アレルギー作用を薬理実験によって示す。

実験法

ラットでのホモログ受身皮膚反応

Tada, T et al (Tada, T. & Okumura, K.; J. Immunol, 106, 1002, 1971) の方法に準拠してホモログ受身皮膚反応 (Homolog. PCA) を 170~190g のウィスター系雄ラットで試験した。即ち、ブタ回虫 (*Ascaris suum*) の抽出蛋白にジニトロフェノール (DNP) を反応させ DNP-As (Dinitro phenyl coupled *Ascaris suum* extract) を得て、これを抗原とした。この抗原によって抗 DNP-As ラット血清を作製し抗体とした。この十分な力価を有する抗体をラットの除毛背部皮内に一侧に 3ヶ所 0.1 ml/site ずつ注射し、他側 3ヶ所には生理食塩液を 0.1 ml/site 皮内注射して実験過誤のチェックをした。48時間後に 0.25% エバンス・ブルーを含む抗原 (蛋白量として 2.0 mg) 液 1.0 ml/rat を静脈注射した。30分後にラットを放血致死させ剥皮を行なって色素漏出面積及び Harada, M. et al (Harada, M., Takeuchi, M., Fukao, T. & Katagiri, K. ;

J. pharm. pharmacol., 23, 218, 1971)

の方法で漏出色素量を測定した。

薬物は抗原投与前 30 分に 100 mg/kg を腹腔内投与した。又、対照薬としてジソジウムグロモグリケート (DSCG) 及び N-(3,4-ジメトキシシナモイル) アントラニル酸 (N-5') を選んだ。

	色素面積 (mm ²)	抑制率 (%)	色素量 (mg/site)	抑制率 (%)
対 照	63.7±4.0	—	9.6±1.8	—
DSCG	43.6±3.3	31.6	6.3±1.2	34.4
N-5'	44.6±3.7	30.0	7.2±1.2	25.0
実施例 1 の化合物	27.5±3.8	56.8	4.8±1.2	50.0

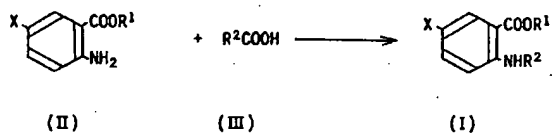
以上の薬理実験の結果より本発明の化合物は優れた抗アレルギー作用を有し、しかも経口投与で有効であることが判明した。

次に本発明の化合物の製造法に就いて説明するがこれらは一例にすぎず、他の化学的類似方法に

よつても製造されるものである。

製造法 A

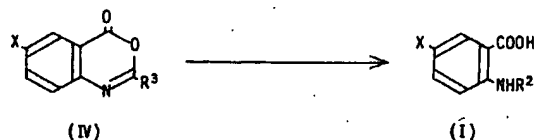
一般式 (II) で表わされる化合物に一般式 (III) で表わされる安息香酸の反応性誘導体を反応させる方法。



(式中、X, R¹及び R²は前記と同じ意味を有する)

製造法 B

一般式 (IV) で表わされるベンゾオキサジン誘導体を加水分解する方法。



(式中、Xは前記と同じ意味を、R³はメトキシ基が任意の位置に 1~3 個置換したフェニル基又はシナミル基を意味する)。

更に具体的に説明すると、製造法 A は一般式 (II) で表わされるアントラニル酸誘導体 (II) に、一般式 (III) で表わされる安息香酸の反応性誘導体 (例えば酸ハライド、酸無水物) をテトラヒドロフラン、アセトン、クロロホルム、ピリジン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒中反応させればよい。又、酸ハライドを使用する場合は脱酸剤 (例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) を使用すれば反応は速やかに進行する。又、当該方法で得られたアント²ニル酸誘導体のうちエステル体は要望により更に加水分解することが出来る。加水分解は水、酢酸、メタノール、エタノール、プロピルアルコール及び水とアルコール類、水と酢酸等の混合溶媒中、酸 (例えば、塩酸、硫酸等) 又はアルカリ (例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等) の存在下に、室温又は加熱下に反応させればよい。反応条件は使用する溶媒、酸又はアルカリの量及び温度によって適宜選択される。

製造法 B は一般式 (IV) で表わされるベンゾオキサ

特開昭54-66649(3)

ジン誘導体を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ又は、塩酸、硫酸等の鉱酸で加水分解することによって行なわれる。

以下に実施例を示し、本発明を更に具体的に説明する。

実施例 1

5-クロルアントラニル酸 1.7 g をピリジン 40 ml に溶解した溶液に 3,4,5-トリメトキシ安息香酸クロライド 2.6 g のテトラヒドロフラン溶液を冷却下に滴下した。その後、室温で 2 時間、80℃で 30 分間撹拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣に水を加え析出した結晶をアセトンより再結晶して無色針状晶の N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-クロルアントラニル酸 1.4 g を得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点 273~275℃
 元素分析値 $C_{17}H_{11}O_4NO_3$
 理論値 C: 55.82 H: 4.41 N: 3.83

リル)-4H-3,1-ベンゾオキサジン-4-オン 2.5 g を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml 中に加え室温下に撹拌しながら一夜放置したのち希塩酸を加えて酸性にすると結晶が析出した。析出物を濾取し、エチルアルコールより再結晶すると淡黄色結晶の N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-5-クロルアントラニル酸 1.9 g を得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点 223~224℃
 元素分析値 $C_{19}H_{13}O_4NO_3$
 理論値 C: 58.24 H: 4.63 N: 3.57
 実測値 C: 58.27 H: 4.56 N: 3.44

実施例 4

N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-クロルアントラニル酸メチルエステル 1.9 g に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml 及びエタノール 20 ml を加え室温にて 1 時間撹拌した。反応溶液を 100 ml の水の中に注入し、冷却下希塩酸

実 測 値 C: 55.79 H: 4.38 N: 3.75

実施例 2

5-クロルアントラニル酸 3.4 g をクロロホルム 30 ml とトリエチルアミン 3 ml との混液に溶解した。これに 3,4-ジメトキシケイ皮酸クロリド 4.5 g のクロロホルム溶液を冷却下に滴下した。その後還流下に 2 時間反応させた。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し残渣に水及び希塩酸を加えて弱酸性とし析出する結晶を濾取し、エチルアルコールより再結晶すると淡黄色針状晶の N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)-5-クロルアントラニル酸 3.1 g を得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

融 点 210~213℃
 元素分析値 $C_{18}H_{13}O_4NO_3$
 理論値 C: 59.76 H: 4.46 N: 3.88
 実測値 C: 59.52 H: 4.38 N: 3.86

実施例 3

6-クロル-2-(3,4,5-トリメトキシスチ

ル)を加えて酸性となし析出する結晶を濾取、エタノールより再結晶すると無色針状晶の N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-クロルアントラニル酸 1.45 g を得た。

この物質の融点は次の通りであった。

融 点 210~213℃

実施例 5

5-クロルアントラニル酸メチルエステル 1.3 g 及び 3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリド 1.8 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶解し、冷却下にトリエチルアミン 1.5 g を滴下した。滴下後室温で 2 時間撹拌し、次に還流下 1 時間反応させた。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣に水を加え析出した結晶を濾取し、クロロホルムとエーテルの混合溶媒より再結晶し無色プリズム晶の N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-クロルアントラニル酸メチルエステル 1.4 g を得た。

この物質の融点及び元素分析値は次の通りであった。

昭和54年1月29日

融点 179~180℃

元素分析値 $C_{19}H_{18}O_4NO_2$

理論値 C: 59.42 H: 4.99 N: 3.85

実測値 C: 59.22 H: 5.17 N: 3.72

以下、実施例5の方法に準じて下記の化合物を合成した。

N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-5-クロロアントラニル酸エチルエステル

融点 158~160℃

N-(3,4,5-トリメトキシシンナモイル)-5-クロロアントラニル酸メチルエステル

融点 174~176℃

N-(3,4-ジメトキシシンナモイル)-5-クロロアントラニル酸メチルエステル

融点 197~198℃

特許出願人 久光製薬株式会社

代表者 中 富 正 義



特許庁長官 熊谷 善二 殿

特許補正書

1. 事件の表示

昭和52年

特許願 第134941号

2. 発明の名称 新規なアントラニル酸誘体

3. 補正をする者

事件との関係

特許 出願人

住 所

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 (〒841)

久光製薬株式会社

氏 名

代表者 中 富 正 義

連絡先 09428 ② 2101 山川秀雄

4. 補正命令の日付 昭和 年 月 日 (自発)

5. 補正の対象

明細書中、「3発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

本願明細書中、下記の補正を致します。

(1) 明細書第5頁下から第1行目「シンナミル基」を、「ステリル基」に補正する。

(2) 明細書第10頁上から第6行目「融点210~213℃」を、「融点273~275℃」に補正する。